

Studies on the Substituted Benzyl Esters of Chrysanthemic Acid. Yoshio KATSUDA, Hiroshi OGAMI (Research Laboratory of Dainippon Jotyugiku Co. Ltd., Osaka) Received November 29, 1965. *Botyu-Kagaku*, 31, 30. 1965 (with English Summary, 33)

5. 第一菊酸の置換ベンジルアルコールエステルの研究 勝田純郎・大神 弘 (大日本除虫菊株式会社研究所) 40. 11. 29 受理

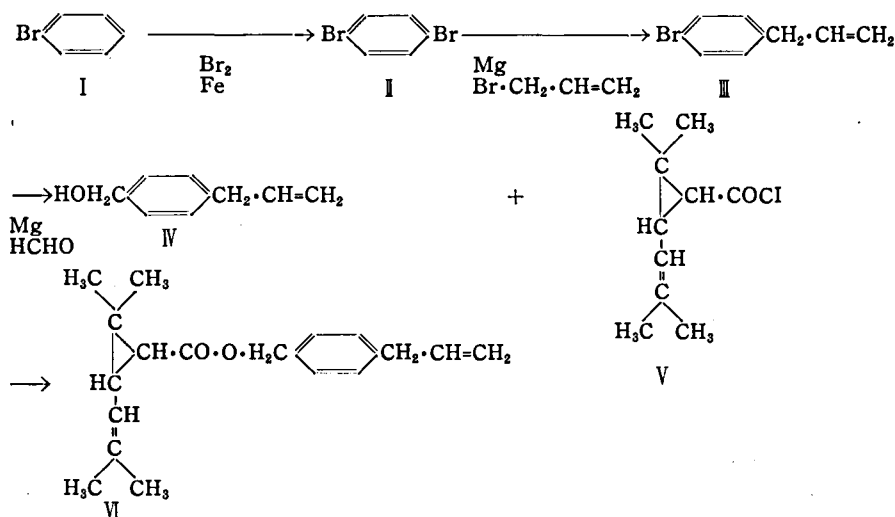
第一菊酸の各種置換ベンジルアルコールエステルの合成とそれらの殺虫性について研究を行ってきたが, 4-allylbenzyl chrysanthemate (Benathrin と命名する) は極めて高い殺虫性をもち, *α*-*dl*-*trans* allethrin に較べ, イエバエに対し knock-down に於いて 1.7 倍, mortality に於いて 9.2 倍の効力をもつことを発見した。

除虫菊の有効成分ピレトリン類 (pyrethrins) は殺虫成分として比類のない速効性をもち, 広範囲の昆虫に有効であること, 温血動物に対して無毒なこと, 及び昆虫に抵抗性を生ぜしめないことなどから, 貴重な殺虫成分として家庭用殺虫剤の王座を占めている。一方ピレトリン類の類縁化合物の研究は盛んに行なわれ, 天然物にそれらの合成物を含めて "Pyrethroids" と総称されるに至った。今日までに合成された数多くの pyrethroids 中, 実用化されているものは, 只 allethrin と phthalthrin のみである。

第一菊酸の置換ベンジルアルコールエステルの研究は Barthel 等¹⁾によって行なわれ, 2,3-dimethoxybenzyl chrysanthemate はシラミ及びカの幼虫に対し強い殺虫力を示すが, 3,4-異性体は無効であることを述べている。又 Piquett, Gersdorff 等²⁾は 2,4-及び 3,4-dimethylbenzyl chrysanthemates (dimethrin)

がシラミ, カの幼虫, 及びイエバエに対し強い殺虫力を示すが, 2,5-異性体はほとんど無効であることを報告している。即ち Barthel 等によって行なわれた benzyl chrysanthemates の一連の研究では上記 dimethrin が最も有望なものであったが, イエバエに対する knock-down の効力³⁾は allethrin の約半に過ぎない。

著者等は allethrolone の側鎖の部分構造と allethrin の conformation とから考えて, alkenylbenzyl chrysanthemates の合成を試み, benathrin が特に勝れた殺虫性を示すことを知った。一方 4-alkylbenzyl chrysanthemates (4-ethyl-, 4-propyl-, 4-butyl-) は昆虫に対して弱い毒性を示したことから置換 benzyl の側鎖末端の vinyl 基は acceptor である昆虫の作用点 (site of action) に作用するために必要で, benathrin の空間配置が作用点に立体的にうまく適合するため強力な毒性を示したものと考える。又 4-alkylbenzyl



Addition in proof: After having submitted this manuscript to this journal, the authors learned that Dr. Elliott *et al* also had synthesized the same compound independently and published their results of bioassay in *Nature*, 207, 938 (1965). Our application of Japanese patent for this synthesis had been filed in Japan.

chrysanthemates は alkyl 側鎖が長くなるに従って昆虫に対する毒力は低下するが、致死効果は仰転効果に較べると優れている。

合成経路に示す如く、bromobenzene [I] を鉄触媒の存在で臭素化して得られる 1,4-dibromobenzene [II] を Grignard 反応により allyl bromide を作用させて 4-allyl-bromobenzene [III] を得た。[III] の IR 吸収 spectrum は末端 vinyl ($910, 992\text{ cm}^{-1}$) 及び 1,4-置換ベンゼン (815 cm^{-1}) の吸収を示すことから裏付けられた。更に [III] を Grignard 化し、これに HCHO Gas を作用させて 4-allylbenzyl alcohol [IV] を得た [IV] の IR 吸収 spectrum の band は alcohol (3360 cm^{-1}) 及び末端 vinyl ($910, 992\text{ cm}^{-1}$) を示し、この alcohol は 3,5-dinitrobenzoate, mp $80.5\sim 81.5^\circ$ を与えた。dl-cis, trans chrysanthemic acid を pet. ether 中で SOCl_2 と反応させて dl-cis, trans chrysanthemoyl chloride [V] を得、[V] を dry benzene 中で pyridine を縮合助剤として [IV] と反応させて目的物 benathrin [VI] を得た。

実 験

融点及び沸点は補正しなかった。IR 吸収は日本分光 IR-S 型で行なった。合成の一部は塩野香料株式会社 富樫英一氏、国重 勤氏、生物試験は大日本除虫菊株式会社研究所辰巳雅有氏の御助力を得た。記して感謝の意を表す。

(1) Benathrin の合成

1,4-Dibromobenzene [II]

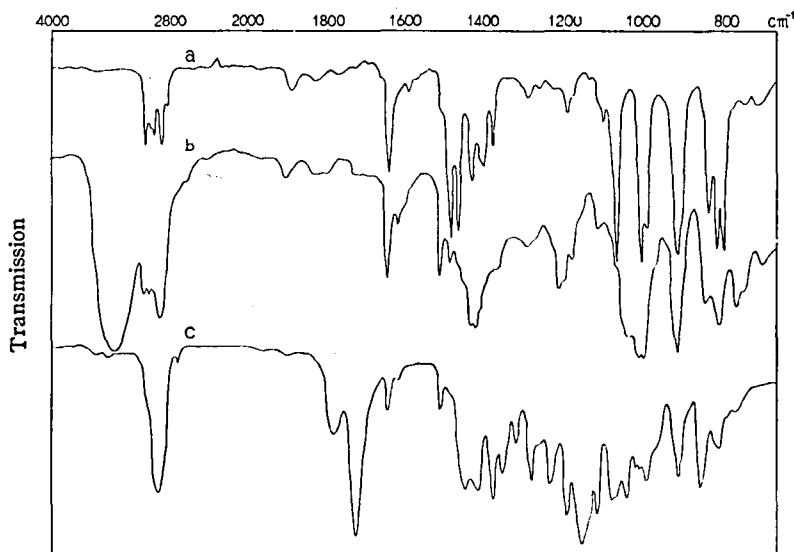
Bromobenzene [I] 47g と鉄粉 1g 中に臭素 50g を $45\sim 50^\circ$ に保ちつつ攪拌下に徐々に滴下する。滴下終了後、温度を 75° まであげて反応を完結する。固化した反応物を benzene に溶解し、20% NaOH で未反応臭素を除去し、水洗、乾燥後蒸溜して 1,4-dibromobenzene [II] 62g を得る。収率 88%, bp 218° , mp $87\sim 88^\circ$ 。

4-Allyl-bromobenzene [III]

Mg 6g と tetrahydrofuran 100g 中に微量の沃度を入れ加熱攪拌しながら攪拌下に上記 1,4-dibromobenzene [II] 55g を tetrahydrofuran 80g に溶解したものを滴下する。滴下終了後更に40分間還流、攪拌を続ける。ついで allyl bromide 42g を上記 Grignard 試薬中に速やかに滴下し、更に30分間還流攪拌する。反応物は常法処理後蒸溜して 4-allyl-bromobenzene [III] 37g を得る。収率 81%, bp $94\sim 96^\circ/12\text{ mm}$, IR-spectrum は Fig. 参照。

4-Allylbenzyl alcohol [IV]

Mg 1.3g と tetrahydrofuran 100g 中に微量の沃度を入れ加熱攪拌しながら攪拌下に上記 4-allyl-bromobenzene [III] 10g を tetrahydrofuran 20g に溶解したものを滴下する。滴下終了後更に1時間還流攪拌を続ける。ついで HCHO gas を約3時間導入し、反応物は常法処理後蒸溜して 4-allylbenzyl alcohol [IV] 4.7g を得る。収率 62%, bp $115\sim 117^\circ/8\text{ mm}$, 3,5-dinitrobenzoate mp $80.5\sim 81.5^\circ$ (Anal. Found. C, 59.67; H, 4.27; N, 8.17; Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$; C, 59.65; H, 4.12; N, 8.18)



Infra-red spectra of a) 4-allyl-bromobenzene, b) 4-allylbenzyl alcohol, c) 4-allylbenzyl chrysanthemate

4-Allylbenzyl chrysanthemate (Benathrin) [V]

上記 4-allylbenzyl alcohol [IV] 2.2g を 15ml の dry benzene に溶解し、これに縮合助剤として dry pyridine 2ml を加え *dl-cis, trans*-chrysanthemoyl chloride [V] 3g を dry benzene に溶解したものを添加すると pyridine hydrochloride の結晶が析出する。密栓して室温に一夜放置した後 pyridine hydrochloride を分別した benzene 溶液を水、重曹水、稀塩酸及び水の順によく洗滌し、乾燥後減圧下に N_2 気流を通じつつ低温（浴温 50° 以下）で濃縮し、粘稠透明な 4-allylbenzyl chrysanthemate [V] (benathrin) 4g を得る。収量殆ど定量的。bp $140\sim 141^\circ/0.21$ mm, $n_D^{25} 1.5162$ 。IR-spectrum は Fig. 参照。

(2) 4-Alkylbenzyl chrysanthemate の合成

4-Alkylbenzyl alcohol と *dl-cis, trans*-chrysanthemoyl chloride から上記 benathrin と同じ経路より 4-alkylbenzyl chrysanthemate を得る。

4-Ethylbenzyl chrysanthemate

bp $126\sim 127^\circ/0.20$ mm, $n_D^{25} 1.5137$ 。

4-Propylbenzyl chrysanthemate

bp $134\sim 135^\circ/0.23$ mm, $n_D^{25} 1.5108$ 。

4-Butylbenzyl chrysanthemate

bp $136\sim 137^\circ/0.25$ mm, $n_D^{25} 1.5064$ 。

(3) Benathrin の生物試験

試料：前記 benathrin, 4-alkylbenzyl chrysanthemates (4-ethyl-, 4-propyl-, 4-butyl-) 及び標準物質である α -*dl-trans* allethrin を acetone 溶液として種々の濃度のものを調整した。

方法：豆腐粕培基によって飼育したイエバエ *Musca domestica vicina* Macq. の羽化後 4~5 日目の個体を低温で麻酔し、acetone を用いて所要濃度に調製した薬液 0.00089 ml を micrometer syringe により胸部背板に処理した。試験に際しては雌雄の区別は行なわなかったが全試験を通じて、その性比はおおむね 1:1 であった。薬物処理個体はペトリ皿に入れ小麦粉の糊を食餌として与え、室温 ($25\sim 27^\circ$) において 30 分後の

Table 1. Concentration-knock-down and concentration-mortality of adults of the common house fly, *Musca domestica vicina* Macq. for α -*dl-trans* allethrin and 4-allylbenzyl chrysanthemates (Benathrin) applied topically in acetone solution.

Material	Concentration	Number of insects	Knock-down in 30 minutes	Mortality in 1 day
α - <i>dl-trans</i> allethrin	2/1 mg/ml	80	93.8%	68.8%
	1/1	80	73.8	31.3
	1/2	80	60.0	20.0
	1/4	80	33.8	12.5
	1/8	80	21.3	3.8
Benathrin	2/1	80	100.0	100.0
	1/1	80	96.3	100.0
	1/2	80	88.8	96.3
	1/4	80	45.0	73.8
	1/8	80	26.3	40.0

Table 2. Effectiveness of α -*dl-trans* allethrin, benathrin and 4-alkylbenzyl chrysanthemates to adults of the common house fly, *Musca domestica vicina* Macq. applied topically in acetone solution.

Material	Knock-down (after 30 minutes)		Mortality (after 24 hours)	
	KD-50	Relative effectiveness	LD-50	Relative effectiveness
α - <i>dl-trans</i> allethrin	0.34 γ /fly	1.00	1.20 γ /fly	1.00
benathrin	0.20	1.70	0.13	9.23
4-ethylbenzyl chrysanthemate	0.31	0.97	0.69	2.55
4-propylbenzyl chrysanthemate	4.32	0.06	1.35	1.33
4-butylbenzyl chrysanthemate	129.30	0.002	19.20	0.06

致落下仰転虫率と24時間後の致死率を求めた。これを Bliss の probit 法にしたがって整理し、イエバエ1頭当りの中央致落下濃度及び中央致死濃度を求めた。

結果：実験の結果を表示すると Table 1, 及び2の如くである。

文 献

- 1) Chen, Y. L., Barthel, W. F. : *U. S. Dept. Agri., ARS* 23 (1956).
- 2) Piquett, P. G., Gersdorff, W. A. : *J. Econ. Entomol.*, 51, 791 (1958).
- 3) Buei, K. : *Botyu-kagaku*, 30, 37 (1965).

Summary

Exploratory studies have been made with substituted benzyl esters of chrysanthemic acid in search for effective insecticides. Of many benzyl chrysanthemates synthesized, 4-allylbenzyl chrysanthemate was found to show a high insecticidal activity and was designated as "Benathrin". Benathrin was as 1.7 times toxic in knock-down and 9.2 times toxic in mortality as α -dl-trans allethrin to adult house fly, *Musca domestica vicina* Maq., when applied topically in acetone solution.

Studies on Saligenin Cyclic Phosphorus Esters with Insecticidal Activity. Part X. Synergism of Malathion against Susceptible and Resistant Insects. Morifusa Ero, Yasuyoshi OSHIMA, Setuo KITAKATA*, Fumikazu TANAKA* and Ken'ichi KOJIMA* (Department of Agricultural Chemistry, Kyushu University, Fukuoka and *Institute of Agricultural Chemicals, Toa Noyaku Co. Ltd., Odawara) Received November 30, 1965. *Botyu-Kagaku*, 31, 33, 1965.

6. 殺虫性サリゲニン環状りん酸エステルの研究 (第10報) 感受性および抵抗性昆虫に対するマラチオンとの共力作用 江藤守総・大島康義・北方節夫*・田中文一*・小島建一* (九州大学 農学部農芸化学科, *東亜農薬株式会社農薬研究所) 40. 11. 30 受理

マラチオンの毒力を増強させることで知られている tri-*o*-tolyl phosphate の主要活性代謝産物を含む7種のサリゲニン環状りん酸エステルについて、マラチオンとの共力作用を感受性および抵抗性のイエバエとツマグロヨコバイを用いて検討した。環状エステルのアリル誘導体は、ことに抵抗種に対し高い活性を示した。アルキル誘導体は抵抗種に対し弱い共力作用を示した。試験した化合物中、最も有効な共力剤は 7-methyl-2-phenyl-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxide であった。このものは抵抗性イエバエに対し、propyl paraoxon や Dibrom のような既知共力剤よりも有効であった。

Certain organophosphorus compounds increase the toxicity of malathion (*O, O*-dimethyl *S*-(1,2-biscarboethoxyethyl) phosphorodithioate) to mammals¹¹. EPN (ethyl *p*-nitrophenyl phenylphosphonothionate)¹² and TOCP (tri-*o*-tolyl phosphate)¹³ are well known examples. For insects, particularly resistant strains, several synergists of malathion have been reported: propyl paraoxon (dipropyl *p*-nitrophenyl phosphate)¹⁴, EPN and its oxoanalog¹⁵ for house fly; tributyl phosphorotrithioate and its some related substances for house fly and mosquito^{16,17}; EPN for mosquito¹⁸; Dibrom (1,2-dibromo-2,2-dichloroethyl dimethyl phosphate) for green rice leafhopper¹⁹. All of these phosphorus compounds are known as inhibitors of ali-esterase or related hydrolases at least in vivo condition.

Although TOCP itself is not the inhibitor *in*

*vitro*¹⁰, it is metabolized *in vivo* to active anti-esterase agents, i.e., saligenin cyclic phosphates^{11,12}. A series of saligenin cyclic phosphorus esters have been synthetically prepared^{13,14} and examined for biological activities. Aryl derivatives were selective inhibitors of ali-esterase¹⁵ and appeared to be synergistic with malathion¹⁶, whereas small alkyl derivatives were highly insecticidal¹⁷.

Results of investigations on the synergistic activities of some saligenin cyclic phosphorus esters against resistant insects are presented in this paper. It was observed that 7-methyl-2-phenyl-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxide (VII) was a quite effective synergist of malathion.

Materials and Methods

Chemicals: Samples except Compound III were